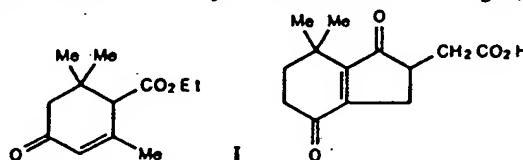


protonated monoanions, exhibiting properties being principally due to the $N(1)$ -deprotonated species, $Q_1 = 0.24$. The evaluation of the ionization consts. in the excited state are discussed in relation to the tautomeric nature of the emitting species.

106: 213629f Synthesis and biological activity of mimics of PM-toxins, the host-specific corn pathotoxin produced by *Phyllosticta maydis*. Suzuki, Y.; Coleman, L. W.; Daly, J. M.; Kono, Y.; Knoche, H. W.; Takeuchi, S. (Inst. Phys. Chem. Res., Wako, Japan 351). *Phytochemistry* 1987, 26(3), 687-96 (Eng). To establish structure-activity relations, 12 mimics, $[Me(CH_2)_mCH(OH)CH_2CO(CH_2)_nCH(OH)CH_2CO]_2(CH_2)_n$ ($m = 1, 3, 5-7, n = 5-7$, or 9) of PM-toxin A, a component of the host-specific corn pathotoxin produced by *P. maydis*, were synthesized as stereoisomeric mixts. All the mimics synthesized have 4 β -ketol groups spaced by varying lengths of CH_2 chains or by a 1,3-diene chain. Mimics with the shorter CH_2 side-spacers or with the diene side-spacers are 30- to 300-fold less toxic than the native toxin, but the remaining compds. are equally or more toxic than the native toxin. These results can be accounted for by postulating that intramol. assocns. at the β -ketol groups may yield 2 types of cage structure with active and less active conformations.

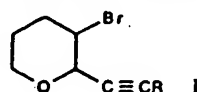
106: 213630z A new synthetic route to (\pm)-Strigol. Dailey, Oliver D., Jr. (South. Reg. Res. Cent., Agric. Res. Serv., New Orleans, LA 70179 USA). *J. Org. Chem.* 1987, 52(10), 1984-9 (Eng). A new more facile synthetic route to strigol, a potent weed



seed germination stimulant, utilizes as starting material Et 4-oxo-2,6,6-trimethylcyclohex-2-ene-1-carboxylate (I), obtained by the condensation of $MeCOCH:CHMe_2$ and $MeCOCH_2CO_2Et$. I was converted in 6 steps in 38% overall yield to the strigol intermediate, 1,4-dioxo-7,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-indanacetic acid (II). The key features include redn. of I with Et_3SiH and $BF_3 \cdot Et_2O$ and a one-pot conversion of Et 2-(bromomethyl)-6,6-dimethyl-3-oxocyclohex-1-ene-1-carboxylate to II.

106: 213631a The 15th International Symposium on the Chemistry of Natural Products. [1986; The Hague, Netherlands In: Pure Appl. Chem. 1987; 59(3)]. Zwanenburg, B.; Speckamp, W. N.; Editors (Blackwell Scientific: Oxford, UK). 1987. 223 pp. (Eng).

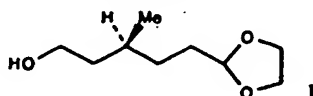
106: 213632b Method of conjugated enynes preparation. Kalvoda, Ladislav; Vrkoc, Jan Czech. CS:232,849 (Cl. C07C33/048), 15 Jan 1987, Appl. 83/3,156, 04 May 1983; 4 pp. Title compds.



$HO(CH_2)_3CH:CHC:CR$ ($R = Me, Et$), useful as intermediates for sex pheromones, were prepd. by treating 2,3-dibromotetrahydropyran with $BrMgC:CR$ in dry Et_2O , decomp. the mixt. with dil. HCl , and cleaving the resulting crude I in a boiling aq. NH_4Cl soln. contg. powd. Zn. To prep. $BrMgC:CR$, Na acetylide was alkylated at 90-110° with Me_2SO_4 or Et_2SO_4 , the produced $HC:CR$ was stirred 5 h with a cooled soln. of $BrMgBu$ in Et_2O , and the mixt. was kept overnight.

L. J. Urbanek

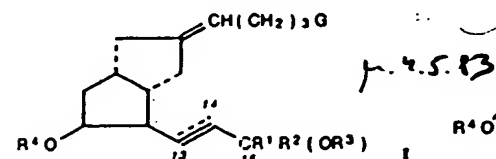
106: 213633c (3S)-(-)-6,6-Ethylenedioxy-3-methylhexan-1-ol as an intermediate for the synthesis of an optically active pheromone: (4R,8R)-4,8-dimethyldecanal. Nguyen Cong Hao; Mavrov, M. V.; Serebryakov, E. P.; Shavyrin, S. V. (Zelinskii, N. D., Institute of Organic Chemistry; Central Scientific-Research and Design Institute of the Wood Chemical Industry) U.S.S.R. SU 1,284,979 (Cl. C07D317/20), 23 Jan 1987, Appl. 3,958,442, 02 Aug 1985. From *Otkrytiya, Izobret.* 198, (3), 108. The title hexanol I is



used as an intermediate for the synthesis of an optically active pheromone (4R,8R)-4,8-dimethyldecanal.

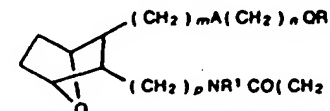
and from Me [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-(3-cyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-heptenoate. = (8)

106: 213635c Carbocycline analogs. Ma; Kurozumi, Seiji (Teijin Ltd.) JP 12,743 [87 12,743] (Cl. C07C59, 85/149,978, 10 Jul 1985; 11 pp. The tit



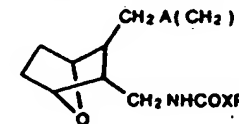
between C-13 and C-14 forms a double (substituted) CO_2H , (substituted) $CONH$; $C:CH$; $R^2 =$ (substituted) alkyl, (substituted) phenyl(oxy), (substituted) alkoxy; R^3, R^4 a group forming an acetal linkage with data), were prepd. by treatment of met (II) with monoalkylborane followed by o under alk. conditions. Thus, treatment (\pm)-(SR)-II [a double bond between C-13 = H, $R^2 = (CH_2)_4Me$, $R^3 = R^4 = Me$ thexylborane in the THF followed by N iodine gave, after HPLC sepn., 34.2 mg (\pm)-(Z)-(SR)-I.

106: 213636f Preparation and formulat substituted amide-carbamate prostagl vascular agents. Nakane, Masami (Sq U.S. US 4,652,576 (Cl. 514-382; C07D49: 789,273, 18 Oct 1985; 24 pp. Title c



$CH:CH, CH_2CH_2, n = 1-5$; $Q = CH:CH$ dihaloalkyl, bond; $R = CO_2H, HOCH_2, CONR^3R^4$; $R^3, R^4 = H, alkyl, HO, alkoxy$, R^4 being other than HO or alkyl, etc.; p 1-12; $R^2 = H, alkyl, alkenyl, alkynyl$, ary cardiovascular agents useful in treatment data), were prepd. by 17 methods. Me [1S [1S-[[[[(butylamino)carbonyl]oxy]acetyl]amin 2.1]hept-2-yl]-5-heptenoate was prepd. in and Bu isocyanate and Me [1S-[1 β ,2 α (4-methyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-]

106: 213637g Preparation and formulat substituted amide prostaglandin an agents. Nakane, Masami; Hall, Steven E Inc.) U.S. US 4,652,578 (Cl. 514-382; C Appl. 832,543, 24 Feb 1986; 12 pp.



$CH:CH, CH_2CH_2, n = 1-5$; $R = CO_2$ tetrazolyl, $CONR^2R^3$; $R^2, R^3 = H, alkyl, H$ R^2 and R^3 being other than HO or alkyl, $(CH_2)_x, x = 0, 1$; $R^1 = alkyl, alkenyl$, al cardiovascular agents, useful for treatmer data) were prepd. by 11 methods. Me [1 droxymethyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl] the tosylate subjected to a Gabriel synth is treated with $ClCO_2CH_2Ph$ to give Me [phenylmethoxy)carbonyl]amino]methyl]-7-yl]-5-heptenoate.

106: 213638h Cephem derivatives. Ff Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 6 C07D501/36), 29 Oct 1986, GB Appl. pp. Cephem derivs. I [$R^1 =$ (un)protect CO_2H, CO_2 ; $R^3 =$ heterocyclthiomethyl halo], effective medical bactericides at 0.0 Thus, 0.8 g syn-II was added to a Vils

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

P-4.5.33 = 8
**POPIS VYNÁLEZU
K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ**

232849
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 04 05 83
(21) [PV 3158-83]

(51) Int. Cl.³
C 07 C 33/048

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 01 87

(75)
Autor vynálezu KALVODA LADISLAV RNDr. CSc., VRKOČ JAN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy konjugovaných eninů

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy konjugovaných eninů obecného vzorce I



(I)

kde R je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, které jsou použitelné jako meziprodukty pro výrobu feromonů. Podstatou syntézy je redukativní rozštěpení 3-brom-2-alkyl-tetrahydropyranu, připraveného Grignardovou syntézou z 2,3-dibromtetrahydropyranu a činidla $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$. Reduktivní štěpení se provádí zinkem v přítomnosti NH_4Cl .

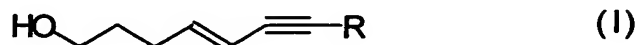
Author's Certificate No 232849

Application date: 04 05 83 [PV 3156-83]

Authors: KALVODA Ladislav, VRKOČ Jan, Prague

Method of producing conjugated enynes

The invention relates to a method of preparing conjugated enynes of the formula I



wherein R is an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms, which are useful as intermediates for pheromone production. The synthesis is based on the reductive cleavage of 3-bromo-2-alkyl-tetrahydropyran, obtained from 2,3-dibromotetrahydropyran and reagent $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ by Grignard synthesis. The reductive cleavage is carried out by action of zinc in the presence of NH_4Cl .

The invention relates to the method of preparation of conjugated enynes, which are valuable intermediates for manufacturing moth sexual pheromones that influence behavior of insects, or analogs thereof.

In most of the hitherto studied insect species the reproductive behavior is mediated by sexual pheromones. Since chemical identification of sexual pheromone components in Lepidoptera has become a rather routine matter, the number of isolated and identified pheromones is still growing. However, it was found that many, if not all, chemical communication systems are very sophisticated and complex, although most of the pheromones have a rather simple structure. The practical application of pheromones to monitoring or liquidation of insects is often not very successful because there is little known so far about the

exact composition of pheromones or about the insect behavior induced by them. In spite of this, in many cases it is possible to use successfully monocomponent or multicomponent active mixtures for monitoring of occurrence and flight of pests in integrated plant protection programs (Chemical Ecology: Odour Communication in Animals; F.J. Ritter Ed., Elsevier, Amsterdam 1979; Management of Insect Pests with Semiochemicals; E.R. Mitchel, Plenum Press, New York 1981).

Sexual pheromones of moths are mainly composed of unbranched aliphatic alcohols, aldehydes or acetates containing 12 to 18 carbon atoms and in various positions 1 to 2 double bonds of E or Z geometry. Many insect species distinguish between isomers and small amounts of „wrong“ isomer can inhibit the reaction of insect towards the „right“ isomer, or a minor amount of one isomer in another one can effect distinguishing between species. Due to such demands on stereospecificity, syntheses of relatively simple compounds have become non-trivial matter.

Sexual pheromones are also many compounds containing a conjugated diene system in the molecule. To this group belongs e.g. (8E,10E)-8,10-dodecadien-1-ol isolated from codling moth (*Cydia pomonella*) and (7E,9Z)-7,9-dodecadien-1-yl acetate from grapeberry moth (*Lobesia botrana*).

For the preparation of compounds with a conjugated diene system several synthetic methods are described, such as e.g. reaction of an α,β -unsaturated aldehyde with a saturated Wittig reagent, or reaction of a saturated aldehyde with an olefinic or acetylenic Wittig reagent. The E:Z ratios in the products can be controlled by variation of the solvents and reaction conditions. However, the purity of the obtained E- and Z-isomers is not always sufficient and a further purification is needed. In some syntheses, the diene system is prepared first, and this is then extended by reaction with Grignard reagent or with an alkali metal organometallic compound. Thus, e.g. in the synthesis of (8E,10E)-8,10-dodecadien-1-ol several

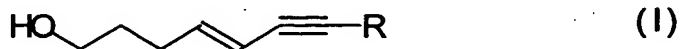
authors have employed sorbyl alcohol as the starting diene precursor, and this has been subjected to rearrangements in the course of further reaction steps.

Advantageous for the preparation of pheromones with conjugated diene systems appear to be the reduction of the acetylenic bond in conjugated enynes. This reaction which leads to a Z-olefin is carried out on a Lindlar catalyst, P-2 nickel or preferably using hydroboration protonolysis. E,E-dienes are preferably prepared by equilibration of an isomeric diene mixture, leading predominantly to E,E-dienes.

Conjugated enynes are prepared by rearrangement of allylic nonconjugated enynols leading to mixtures of E and Z conjugated enynes which are separated prior further reactions. Conjugated enynes are also prepared by dehydration of α -ynols, by Wittig reaction, via vinylcupric compounds or from alkenylboranes (for a review see C.A. Henrick: The synthesis of insect sex pheromones, Tetrahedron 33, 1845 (1977); R. Rossi: Insect pheromones I. Synthesis of achiral components of insect pheromones, Synthesis 817 (1977)).

The present invention relates to the method of preparation of conjugated enynes usable as intermediates for production of pheromones, which starts from a relatively cheap starting material and which, employing common reagents, can afford the target product in high yield.

The subject of the invention is the method of preparation of conjugated enynes of the general formula I



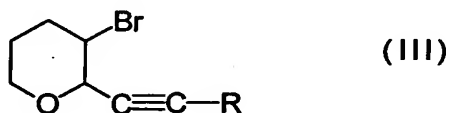
wherein

R is an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms,

which is characterized in that dihydropyran is subjected to reaction with bromine in anhydrous ether at temperature -35°C to 0°C , the formed 2,3-dibromotetrahydropyran is treated with a Grignard reagent of general formula II



wherein R has the meaning described above,
in anhydrous ether at a temperature from 0°C to the boiling point of the reaction mixture, preferably at room temperature, whereupon the obtained tetrahydropyran derivative of general formula III



wherein R has the meaning described above,
is reductively cleaved with zinc in the presence of ammonium chloride in aqueous solution at a temperature from room temperature to the boiling point of the reaction mixture.
The reaction normally consists in adding dropwise bromine to a solution of freshly distilled dihydropyran in anhydrous ether under stirring and cooling at -35°C until a yellow coloration appears which is then removed by several drops of dihydropyran. The thus-prepared 2,3-dibromotetrahydropyran is, without isolation, added dropwise at room temperature to a stirred mixture of freshly prepared solution of Grignard compound of general formula $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$. The reaction is then completed by stirring at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is decomposed with dilute hydrochloric acid and 3-bromo-2-($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}$)-tetrahydropyran of the formula III, isolated from the reaction mixture, is distilled in vacuo and without further purification is slowly added to a stirred boiling aqueous

mixture of ammonium chloride and powdered zinc. The reaction is then completed by boiling for one hour.

The process according to the invention is advantageous in that relatively cheap, commonly accessible starting compounds are used, the reactions proceed with high yields and the product can be directly used, without purification, in further reactions of pheromone synthesis.

The invention is illustrated in more detail by the following examples without limiting in any way its scope.

Examples

Example 1

A) Sodium acetylide

Sodium (50.0 g; 2.2 mol) was melted under xylene (100 ml) in a 2-liter four-necked sulfonating flask, equipped with a thermometer, vibration stirrer and reflux condenser connected to a bubbler filled with paraffin oil. The sodium was dispersed to dust by short start of the stirrer and the obtained suspension was treated with xylene (500 ml) and 1,2-diamino-ether (2.0 ml). The vigorously stirred suspension was heated at 50°C and acetylene was introduced above the level of the suspension (gas from the bottle was washed with water and dried in a solid carbon dioxide-acetone trap). The reaction mixture warmed spontaneously by the exothermic reaction and consequently the acetylene inlet was adjusted so as the temperature in the reaction vessel was within the range 50°C to 60°C (in the end it was necessary to warm the reaction mixture to this temperature). After conversion to the acetylide, the originally mauve sodium suspension changed into suspension of the white acetylide I in a lightly yellow liquid. The conversion time depends on the degree of dispersion of the sodium and ranges from 2 to 6 hours.

B) Propyne

The obtained suspension of the acetylide was heated to 90°C and dimethyl sulfate (126 ml; 1.33 mol) was added dropwise at 90°C to 110°C under stirring. The formed gaseous propyne (b.p. -23.3°C) was cooled in the reflux condenser and led through a rubber tubing into a trap (cooled by solid carbon dioxide-acetone) equipped with calcium chloride tube. The obtained condensate was distilled, the fraction boiling up to 20°C being collected. The procedure afforded 59 g of propyne (55.4 %, referenced to dimethyl sulfate) which was sufficiently pure for the next operation.

C) Solution of propynylmagnesium bromide (II)

Magnesium (26.7 g; 1.1 mol) was placed in a four-liter three-necked flask equipped with a stirrer, reflux condenser with calcium chloride tube, and a dropping funnel. A solution of 1-bromobutane (157.5 g; 1.15 mol) in absolute ether (900 ml) was added dropwise and after dissolution of the magnesium the reflux condenser was replaced with a dry ice-condenser with a calcium chloride tube. Into the thus-obtained solution of butylmagnesium bromide was then condensed propyne (59 g; 1.47 mol). After introduction of the propyne the cooled reaction mixture was stirred for 5 hours under reflux condenser (solid carbon dioxide-acetone) and then left aside at room temperature overnight.

D) 2,3-Dibromotetrahydropyran

Bromine (50.90 ml) was added dropwise at -35°C to -10°C under cooling and stirring to a solution of freshly distilled dihydropyran (84.1 g; 1.0 mol) in absolute ether (300 ml) until first yellow coloration appeared. Then the solution was

decolorized by addition of several drops of dihydropyran and used immediately in the next step.

E) 3-Bromo-2-propynyl-tetrahydropyran (III)

In the apparatus containing the solution of propynylmagnesium bromide II, obtained in step C, the dry ice condenser was replaced with a water-cooled reflux condenser equipped with a calcium chloride tube and to this solution was added dropwise the solution of 2,3-dibromotetrahydropyran (step D) during 15 minutes. The reaction mixture was stirred for 2 hours more and then a mixture of water (500 ml) and concentrated hydrochloric acid (25 ml) was added dropwise. The organic layer was separated, washed with water (500 ml), dried over MgSO_4 and concentrated at $40^\circ\text{C}/2.6\text{ kPa}$. The product III was used without further purification in the next operation. Gas-liquid chromatographic analysis on an OV-17 column has shown that the title compound is 96.5 % pure.

F) 4-Octen-6-yn-1-ol (I) ($\text{R}=\text{CH}_3$)

The bromo derivative from the preceding step was added to a boiling mixture of water (400 ml), ammonium chloride (100 g) and zinc powder (130 g) in a three-necked flask (2 liters) equipped with a stirrer and a reflux condenser. The mixture was refluxed under stirring for 1 hour and then cooled. The cold mixture was treated under stirring with concentrated ammonia (200 ml), the unreacted zinc was filtered off (frite C 3) and the solid on the filter was washed with ether (2x100 ml). The organic layer of the filtrate was separated and the aqueous one was extracted with ether (2x100 ml). The organic layer and the extracts were combined, dried (MgSO_4) and concentrated. The product was purified by distillation and a fraction boiling at $102 - 115^\circ\text{C}/2.0\text{ kPa}$ was collected. Yield 97 g (78 %, referenced to dihydropyran). The infrared and mass spectra agreed with the structure given.

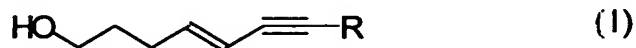
Example 2

4-Nonen-6-yn-1-ol

The title compound was prepared as described in Example 1, except that diethyl sulfate instead of dimethyl sulfate was used in step B. In step F, the product was collected as the fraction boiling at 118-125°C/2.0 kPa (yield 72 g). The infrared and mass spectra agreed with the structure given.

Claims

A process of the preparation of conjugated enynes of the general formula I



wherein

R is an alkyl group with 1 to 5 carbon atoms,

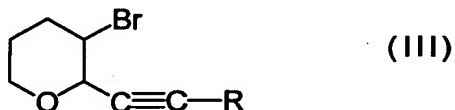
characterized in that dihydropyran is treated with bromine in anhydrous ether at a temperature from -35°C to 0°C , the formed 2,3-dibromotetrahydropyran is treated with a Grignard reagent of the general formula II



wherein

R has the meaning as mentioned above,

in anhydrous ether at a temperature from 0°C to the boiling point of the reaction mixture, preferably at room temperature, whereupon the obtained tetrahydropyran derivative of the general formula III



wherein

R has an above-described meaning, is reductively cleaved with zinc in the presence of ammonium chloride in an aqueous solution at a temperature from room temperature to the boiling point of the reaction mixture.

P. 4. 5 33

8

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232849
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 03 83
(21) (PV 3158-83)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 33/048

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 01 87

[75]

Autor vynálezu

KALVODA LADISLAV RNDr. CSc., VRKOČ JAN RNDr. CSc., PRAHA

[54] Způsob přípravy konjugovaných cainů

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy konjugovaných eninů obecného vzorce I



(1)

kde R je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, které jsou použitelné jako meziprodukty pro výrobu feromonů. Podstatou syntézy je redukativní rozštěpení 3-brom-2-alkyl-tetrahydropyranu, připraveného Grignardovou syntézou z 2,3-dibromtetrahydropyranu a činidla $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$. Reduktivní štěpení se provádí zinkem v přítomnosti NH_4Cl .

249

Vynález se týká způsobu přípravy konjugovaných eninů, které jsou cennými mezi-produkty pro výrobu sexuálních feromonů motýlů nebo jejich analogů ovlivňujících chování hmyzu.

Reprodukční chování u převážné části dosud studovaných hmyzích druhů je zprostředkováno sexuálními feromony. Protože chemická identifikace složek sexuálních feromonů lepidopter se stala dosti rutinní záležitostí, počet izolovaných a identifikovaných feromonů stále roste. Bylo však nalezeno, že mnohé, jestliže ne všechny, chemické komunikační systémy jsou velmi sofistikované a komplexní i když struktury feromonů jsou většinou dosti jednoduché. Praktická aplikace feromonů pro monitoraci nebo hubení hmyzu není často nejúspěšnější také proto, že je dosud málo známo buď o přesném složení feromonů, nebo o chování, které je feromony vyvoláváno. Přesto v mnoha případech je možno s úspěchem použít jednosložkové nebo vícesložkové účinné směsi pro monitoraci výskytu a letu škůdců v programech integrované ochrany rostlin (Chemical Ecology: Odour Communication in Animals; vydavatel F. J. Ritter, Elsevier, Amsterdam 1979; Management of Insect Pests with Semiochemicals; vydavatel E. R. Mitchell, Plenum Press New York 1981).

Sexuální feromony motýlů jsou tvořeny převážně nerozvětvenými alifatickými alkoholy, aldehydy nebo acetáty s 12 až 18 atomy uhlíku s 1 až 2 dvojnými vazbami v různých polohách a geometrickou isomerií E nebo Z. Mnohé hmyzí druhy rozlišují mezi isomery a malá množství „nesprávného“ isomeru mohou inhibovat reakci hmyzu na „správný“ isomer nebo přímíšenina malého množství jednoho isomeru v druhém způsobuje mezidruhové rozlišení. Takovéto požadavky na stereospecifitu způsobují, že syntézy poměrně jednoduchých sloučenin se stávají netriviálními záležitostmi.

Sexuálními feromony je i řada sloučenin obsahujících v molekule konjugovaný dienový systém. Mezi nimi je například (8E,10E)-8,10-dodekadien-1-ol izolovaný z obaleče jablečného (Cydia pomonella) a (7E,9Z)-7,9-dodekadien-1-yl acetát z obaleče mramorovaného (Lobesia botrana).

Pro přípravu sloučenin s konjugovaným dienovým systémem je popsána řada syntéz, jako jsou například reakce mezi α,β -nenasyceným aldehydem a nasyceným Wittigovým reakčním činidlem nebo nasyceným aldehydem a olefinickým nebo acetylenickým Wittigovým reakčním činidlem. Obměnou systému rozpouštědel a reakčních podmínek se mohou řídit získané poměry E a Z. Čistota E- a Z-isomerů však není vždy dostatečná a je nutné další čištění. V některých syntézách se nejprve připraví dienový systém, který se pak prodlužuje Grignardovou reakcí nebo organosloučeninou alkalického kovu. Tak například pro syntézu (8E,10E)-8,10-dodekadien-1-olu byl řadou autorů po-

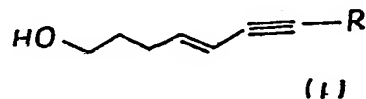
užit jako výchozí dienový prekursor sorbyl-alkohol, který během dalších reakcí je vystaven přesmykům.

Výhodnými syntézami pro přípravu feromonů s konjugovanými dienovými systémy se jeví redukce acetylenické vazby konjugovaných eninů. Tato redukce na Z-olefin se provádí Lindlarovým katalyzátorem, P-2 niklem nebo s výhodou hydroborační protonolýzou. Příprava E,E-dienů se s výhodou provádí ekvilibrační isomerní směsí dienů, ve kterých E,E-dien převažuje.

Konjugované eniny se připravují přesmykem allylických nekonjugovaných eninů, přičemž se připraví směs E a Z konjugovaných eninů, které se před dalšími reakcemi dělí. Konjugované eniny se také připravují dehydratací α -inů, Wittigovou reakcí, přes vinylmédnaté sloučeniny nebo z alkenylboranů. [Přehled viz C. A. Henrick: The synthesis of insect sex pheromones, Tetrahedron 33, 1845 (1977); R. Rossi: Insect pheromones I. Synthesis of achiral components of insect pheromones, Synthesis 817 (1977)].

Předložený vynález se týká způsobu přípravy konjugovaných eninů použitelných jako meziprodukty pro výrobu feromonů, který vychází z relativně levného výchozího materiálu a který lze za použití běžných reagentů převést ve vysokém výtěžku na požadovaný produkt.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy konjugovaných eninů obecného vzorce I



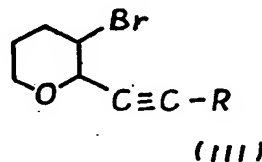
kde

R je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, který se vyznačuje tím, že se dihydropyran nechá reagovat s bromem v bezvodém etheru při teplotě -35°C až 0°C , vzniklý 2,3-dibrom-tetrahydropyran se nechá reagovat s Grignardovým činidlem obecného vzorce II



kde

R má výše uvedený význam, v bezvodém etheru při teplotě 0°C až teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě místnosti, načež získaný derivát tetrahydropyranu obecného vzorce III



kde

R má výše uvedený význam, se reduktivně štěpí zinkem v přítomnosti chloridu amonného ve vodném roztoku při teplotě místnosti až teplotě varu reakční směsi.

Reakce se běžně provádí tak, že se k čerstvě destilovanému dihydropyranu v bezvodém etheru přikapává za míchání a chlazení na -35°C brom tak dlouho, až se objeví žluté zbarvení, které se pak odstraní několika kapkami dihydropyranu. Takto připravený 2,3-dibromtetrahydropyran se bez izolace přikape při teplotě místnosti k míchané směsi čerstvě připraveného roztoku Grignardovy sloučeniny obecného vzorce $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$. Reakce se dokončí mícháním při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Po rozložení reakční směsi zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se z organické fáze izolovaný 3-brom-2-($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}$)-tetrahydropyran (III) predestiluje ve vakuu a bez dalšího čištění se za míchání přidává k vroucí vodné směsi chloridu amonného a práškovaného zinku. Reakce se dokončí jednohodinovým varem.

Výhodou postupu podle vynálezu je to, že se jako výchozí suroviny používají relativně levné, běžně dostupné výchozí suroviny, reakce probíhají ve vysokém výtěžku a produkt lze bez čištění přímo použít pro následující reakce syntézy feromonů.

Vynález je blíže objasněn následujícími příklady, které jej však žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

A. Acetylid sodný

Ve čtyřhrdlé sulfonační baňce (2 l) opatřené teploměrem, vibračním míchadlem a zpětným chladičem zakončeným probublávacíčkou naplněnou parafinovým olejem, byl pod xylenem (100 ml) roztaven sodík (50,0 g; 2,2 mol). Krátkým spuštěním míchadla byl sodík rozšlehan na prach, k získané suspenzi byl přidán xylen (500 ml) a 1,2-diaminoether (2,0 ml). Suspenze byla vyhřátá na 50°C a za intenzivního míchání byl nad hladinou suspenze uváděn acetylen (plyn z láhve byl promyt vodou a vysušen vymražením směsí pevný kysličník uhličitý — aceton). Reakční směs se samovolně ohřívá reakčním teplem, takže přívod acetyleny byl upraven tak, aby teplota v reakční nádobě byla v rozmezí 50 až 60°C (ke konci reakce je třeba reakční směs na tuto teplotu přehřívát). Původně světle fialová suspenze sodíku se změnila po převedení sodíku na acetylidy na bílou suspenzi acetylidy I ve světle žlutém roztoku. Doba konverze je závislá na stupni disperze sodíku a pohybuje se v rozmezí 2 až 6 hodin.

B. Propin

Získaná suspenze acetylidy byla vyhřátá

na 90°C a při teplotě 90 až 110°C k ní byl přikapán za míchání dimethylsulfát (126 ml; 1,33 mol). Vznikající plyný propin (t. v. $-23,3^{\circ}\text{C}$) byl po ochlazení ve zpětném chladiči veden gumovou hadicí do vymrazovačky (chlazené směsí pevný kysličník uhličitý—aceton), opatřené chlorkalciovým uzávěrem. Získaný kondenzát byl predestilován (byla jímána frakce do 20°C). Bylo získáno 59 g propinu (55,4 % počítáno na dimethylsulfát) dostatečně čistého pro další operaci.

C. Roztok propinylmagnesiumbromidu (II)

Ve tříhrdlé baňce (4 l) opatřené míchadlem, zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem a přikapávací nálevkou byl umístěn hořík (26,7 g; 1,1 mol). K hoříku byl přikapán roztok 1-brombutanu (157,5 g; 1,15 mol) v absolutním etheru (900 ml). Po rozpuštění hoříku byl zpětný chladič nahrazen chladičem na suchý led, opatřeným chlorkalciovým uzávěrem. K získanému roztoku butylmagnesiumbromidu byl nakerensován propin (59 g; 1,47 mol). Po predestilování propinu byla reakční směs 5 h míchána za ochlazení pod zpětných chladičem (pevný kysličník uhličitý—aceton) a pak ponechána za laboratorní teploty přes noc.

D. 2,3-Dibromtetrahydropyran

K roztoku čerstvě predestilovaného dihydropyranu (84,1 g; 1,0 mol) v absolutním etheru (300 ml) byl za chlazení na -35 až -10°C a míchání přikapán brom (50,90 mlilitru) do prvního žlutého zbarvení. Pak byl roztok odbarven několika kapkami dihydropyranu a bezprostředně využit v dalším stupni.

E. 3-Brom-2-propinyl-tetrahydropyran (III)

U roztoku propinylmagnesium bromidu (II), získaného ve stupni C, byl chladič na suchý led nahrazen vodním zpětným chladičem, opatřeným chlorkalciovým uzávěrem a k roztoku byl za míchání během 15 min. přikapán roztok 2,3-dibromtetrahydropyranu. Reakční směs byla ještě 2 h míchána a pak k ní byla přikapána směs vody (500 ml) s konc. kyselinou chlorovodíkovou (25 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou (500 ml), vysušena (MgSO_4) a zahuštěna při $40^{\circ}\text{C}/2,6\text{ kPa}$. Produkt (III) byl bez dalšího čištění použit v další operaci. Analýza plynovou chromatografií na OV-17 ukázala, že sloučenina uvedená v nadpisu je 96,5%.

F. 4-Okten-6-in-1-ol (I) ($\text{R}=\text{CH}_3$)

Ve tříhrdlé baňce (2 l) opatřené míchadlem a zpětným chladičem byl přidán k vrou-

cí směsí vody (400 ml), chloridu amonného (100 g) a práškovitého zinku (130 g) bromderivát z předchozího stupně. Směs byla zahřívána k varu za míchání 1 h a pak ochlazená. K vychladlé směsi byl za míchání přidán konc. amoniak (200 ml). Ze směsi byl odfiltrován nezreagovaný zinek (frita C 3), látka na filtru byla promyta etherem (2 × 100 ml) a z filtrátu byla oddělena organická vrstva. Vodná vrstva byla extrahována etherem (2 × 100 ml), organická vrstva a extrakty byly spojeny, vysušeny (MgSO₄) a zahuštěny. Produkt byl přečištěn destilací, byla jímána frakce t. v. 102 až 115 °C/2,0 kPa, výtěžek 97 g (78 %, počítáno na di-

hydropyran). Infračervené a hmotové spektrum je v souhlase s uvedenou strukturou.

Příklad 2

4-Nonen-6-in-1-ol

Proveden postup podle příkladu 1 s tou výjimkou, že ve stupni B byl místo dimethylsulfátu použit diethylsulfát. Ve stupni F byla jako produkt jímána frakce 118 až 125 stupňů C/2,0 kPa (výtěžek 72 g). Infračervené a hmotové spektrum je v souhlase s uvedenou strukturou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy konjugovaných eninů obecného vzorce I



(I)

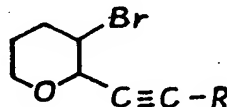
kde

R je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se dihydropyran nechá reagovat s bromem v bezvodém etheru při teplotě -35 °C až 0 °C, vzniklý 2,3-dibromtetrahydropyran se nechá reagovat s Grignardovým činidlem obecného vzorce II



kde

R má význam uvedený výše, v bezvodém etheru při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě místnosti, načež získaný derivát tetrahydropyranu obecného vzorce III



(III)

kde

R má význam uvedený výše, se reaktivně štěpí zinkem v přítomnosti chloridu amonného ve vodném roztoku při teplotě místnosti až teplotě varu reakční směsi.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.